

Een Fase 4 Onderzoek Naar De Veiligheid En Werkzaamheid Van Bosutinib (Bosulif®) Bij Philadelphia-Chromosoom-Positieve Patiënten Met Chronische Myeloïde Leukemie Die In Het Verleden Behandeld Zijn Met Een Of Meer Tyrosine Kinase-Remmers

Gepubliceerd: 04-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van dit onderzoek is de door Pfizer aan het EMA in het kader van post-autorisatieonderzoek gedane toezegging na te komen om aanvullende veiligheids- en werkzaamheidsgegevens te verstrekken voor ongeveer 150 Ph+ CML-patiënten bij wie de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41126

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B1871039 (9002/0235)

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Ph+ Chronische Myeloïde Leukemie; Leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: industry; Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bosutinib, Chronische myeloïde leukemie, Fase 4, Tyrosine Kinase-Remmers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Schatten van de waarschijnlijkheid van een cumulatieve majeure cytogenetische respons (Major Cytogenetic Response - MCyR) na 1 jaar (in week 52) bij CP Ph+ CML-patiënten die 1 of 2 eerdere behandelingen met een TKI hebben gehad.

* Schatten van de waarschijnlijkheid van een cumulatieve MCyR na 1 jaar (in week 52) bij CP Ph+ CML-patiënten die 3 of meer eerdere behandelingen met een TKI hebben gehad.

* Schatten van de waarschijnlijkheid van een cumulatieve bevestigde algehele hematologische respons (Overall Hematological Response - OHR) na 1 jaar (in week 52) bij AP en BP Ph+ CML-patiënten met enige eerdere behandeling met een TKI.

Secundaire uitkomstmaten

* Schatten van de waarschijnlijkheid van een cumulatieve MCyR in elk stadium van de ziekte (CP, AP en BP) bij Ph+ CML-patiënten.

* Schatten van de waarschijnlijkheid van een cumulatieve bevestigde OHR in elk stadium van de ziekte (AP en BP) voor Ph+ CML-patiënten per aantal eerdere behandelingslijnen.

- * Karakteriseren van de distributie van de beste respons (moleculair, cytogenetisch of hematologisch) voor de CP, AP en BP Ph+ CML-patiëntenpopulaties.
- * Schatten van de waarschijnlijkheid van een MCyR na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden voor de CP, AP, and BP Ph+ CML-patiëntenpopulaties.
- * Schatten van de waarschijnlijkheid van een bevestigde OHR na 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden voor de AP en BP Ph+ CML-patiëntenpopulaties.
- * Schatten van de waarschijnlijkheid van een cumulatieve bevestigde complete hematologische respons (CHR) voor de CP, AP en BP Ph+ CML-patiëntenpopulaties.
- * Schatten van de waarschijnlijkheid van een cumulatieve majeure moleculaire respons (MMR) voor de CP, AP en BP Ph+ CML-patiëntenpopulaties.
- * Beoordelen van het algehele veiligheidsprofiel van bosutinib in de onderzoekspopulatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bosutinib (Bosulif®) is een krachtige, na orale inname beschikbare dubbele Src-Abl tyrosinekinaseremmer (tyrosine kinase inhibitor - TKI) met meerdere aangrijpingspunten, die is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph+) patiënten met chronische myeloïde leukemie die zich in de chronische fase bevindt en die in het verleden behandeld zijn met een andere TKI.

Chronische myeloïde leukemie (CML) is de op drie na meeste frequent voorkomende vorm van leukemie bij volwassenen. Het ziekteverloop van CML kent normaliter drie fasen, waarbij de diagnose bij de meeste patiënten gesteld wordt in een aanvankelijk oligosymptomatische chronische fase (chronic phase - CP) die na verloop van tijd overgaat in een voortgeschreden versnelde fase (accelerated phase - AP) die leidt tot een blastenfase (blastic phase - BP). Deze laatste lijkt op een uiterst refractaire acute leukemie met over het algemeen ofwel een myeloïd ofwel een lymfoïd fenotype. De transformatie van CML van een kanker met

een lethaal verloop naar een chronische aandoening die zich het afgelopen decennium heeft voltrokken, is te danken aan de ontwikkeling van TKI*s; laagmoleculaire remmers van de kinaseactiviteit van BCR-ABL1, waaronder imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib en ponatinib. Het gebeurt steeds minder vaak dat CML-patiënten van de CP met een tussenliggende AP naar de BP overgaan en de belangrijkste determinanten van overleving zijn nu ziektestadium en respons op TKI*s.

Op 4 september 2012 is bosutinib door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met refractaire chronische Ph+ CML in een versnelde fase of de blastenfase, of dergelijke patiënten die intolerant waren voor de eerdere therapie (voorschrijfinformatie voor BOSULIF® in de Verenigde Staten). Nog recenter, op 27 maart 2013, heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency - EMA) een voorwaardelijke vergunning verleend voor het op de markt brengen in de Europese Unie (EU) voor de behandeling van volwassen patiënten met CP, AP en BP Ph+ CML, die in het verleden behandeld zijn met een of meer TKI*s en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib niet als geschikte behandelingsopties worden beschouwd (EMA Samenvatting van productkenmerken). Goedkeuring van de FDA en het EMA was gebaseerd op de resultaten verkregen in een fase 1/2 onderzoek (3160A4-200-WW, *Study-200*) met een enkele onderzoeksgroep bij volwassen patiënten met Ph+ leukemie, die niet gereageerd hadden op een eerdere TKI-behandeling, en werd ondersteund door de resultaten verkregen uit het veiligheidsonderzoek in het fase 3 onderzoek (3160A4-3000-WW), waarin bosutinib werd vergeleken met imatinib bij recent gediagnosticeerde CP Ph+ CML-patiënten. Daarnaast heeft het EMA de beschikking over informatie over het gebruik van bosutinib in een *compassionate use*-programma bij patiënten met Ph+CML die eerder minstens één behandeling met een TKI hadden ondergaan en bij wie de ziekte was voortgeschreden of die intolerant waren, of die om enige andere reden niet geschikt geacht werden voor andere TKI-behandelingen, evenals over werkzaamheids- en veiligheidsanalyses afkomstig van een subset van de Study-200-patiënten, bij wie eerder geen goede respons was verkregen met imatinib en/of dasatinib of nilotinib, en voor wie behandeling met dasatinib of nilotinib gecontra-indiceerd was, evenals 4e-lijns-CML-patiënten die deelnamen aan het onderzoek.

Het doel van dit fase 4 onderzoek is de door Pfizer aan het EMA in het kader van post-autorisatieonderzoek gedane toezegging na te komen om aanvullende veiligheids- en werkzaamheidsgegevens te verstrekken voor ongeveer 150 Ph+ CML-patiënten met een grote niet-vervulde behoefte aan medische zorg, waaronder 75 CP, AP of BP-patiënten met een 4e of latere-lijnsbehandeling (d.w.z. na te zijn behandeld met ten minste 3 andere TKI*s). Om de voorlopige goedkeuring van het EMA om te zetten in een definitieve goedkeuring voor toelating op de markt is voltooiing van dit post-autorisatieonderzoek vereist.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is de door Pfizer aan het EMA in het kader van post-autorisatieonderzoek gedane toezegging na te komen om aanvullende

veiligheids- en werkzaamheidsgegevens te verstrekken voor ongeveer 150 Ph+ CML-patiënten bij wie de ziekte was voortgeschreden, of die om enige andere reden niet geschikt geacht werden voor behandeling met de TKI's dasatinib, nilotinib of imatinib, waaronder 75 patiënten met een 4e-lijnsbehandeling (d.w.z. na te zijn behandeld met ten minste 3 andere TKI's). Om de voorlopige goedkeuring van het EMA om te zetten in een definitieve goedkeuring voor toelating op de markt is voltooiing van dit post-autorisatieonderzoek vereist.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, niet-gerandomiseerd, multicentrisch fase 4 onderzoek met een enkele onderzoeksgroep, ter beoordeling van bosutinib (Bosulif®) bij patiënten met CP/AP/BP Ph+ CML, bij wie eerder geen goede respons was verkregen met commercieel verkrijgbare TKI's vanwege geneesmiddelresistentie of * intolerantie, of bij wie een contra-indicatie bestond voor behandeling met commercieel verkrijgbare TKI's zoals imatinib, dasatinib, or nilotinib (bijv. vanwege aanwezigheid van een BCR-ABL-mutatie of een medische aandoening waardoor commercieel verkrijgbare TKI's niet geschikt zijn voor een bepaalde patiënt). Patiënten krijgen vanaf de eerste dosis minstens 4 jaar lang bosutinib, behalve in geval van progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit, wanneer de patiënt de toestemming intrekt, overlijdt of wanneer de sponsor het onderzoek beëindigt. Patiënten die stoppen met bosutinib voordat minstens 4 jaar behandeling is voltooid, worden gevolgd om de overleving te bepalen totdat zij minstens 4 jaar aan het onderzoek hebben deelgenomen. Patiënten die minstens 4 jaar blijvend baat hebben gehad bij het gebruik van bosutinib mogen overschakelen naar een op dat moment beschikbaar commercieel verkrijgbaar geneesmiddel.

Gedurende de eerste 3 maanden van het onderzoek wordt de ziekte tijdens de eerste maand wekelijks beoordeeld, en daarna ongeveer elke 4 weken tot week 13. Daarna vinden deze beoordelingen elke 3 maanden plaats tot week 52 en vervolgens in jaar 2, 3 en 4 van de behandeling met intervallen van 6 maanden. Het volledige bloedbeeld moet de eerste maand wekelijks worden bepaald, daarna maandelijks en verder op klinische indicatie. Hematologische, cytogenetische en extramedullaire ziekteparameters worden lokaal bepaald en moleculaire en mutatieanalyse worden centraal door een onafhankelijk laboratorium uitgevoerd. Een afschrift van de cytogenetische beoordeling (foto van het karyotype of ander relevant beeldmateriaal) wordt overgedragen en centraal opgeslagen voor onafhankelijke analyse. Niet later dan 4 jaar na de eerste dosis wordt de deelname van de patiënt beëindigd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten krijgen eenmaal per dag 500 mg oraal bosutinib, bij voorkeur >s morgens met eten in te nemen. Commercieel bereide tabletten van 100 mg en 500 mg Bosutinib zullen worden verstrekt.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie E9 van dit formulier.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Diagnose Ph+ CML of BCR-ABL1+ indien Ph* (bij oorspronkelijke diagnose) op basis van cytogenetica of PCR. OPMERKING: Ph* proefpersonen worden niet meegenomen in de telling

van 150 patiënten voor de primaire en secundaire analyses; deze omvatten uitsluitend Ph+ patiënten.;2. In het verleden behandeld met 1 of meer TKI*s voor CML.;3. Elk stadium van CML zolang de patiënt resistent is tegen of intolerant is voor de therapie, of om enige andere reden niet geschikt is voor behandeling met imatinib, dasatinib en/of nilotinib.;4. ECOG-score van 0 of 1 voor CP-patiënten, of 0, 1, 2 of 3 voor 4e (of latere) lijns-CP en AP/ BP-patiënten.;5.

Beenmergfunctie voldoende:

Voor 2e en 3e-lijns CP CML-patiënten:

- * Absolute neutrofielentelling $>1000/\text{mm}^3$ ($>1 \times 10^9/\text{l}$).

- * Trombocyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{l}$) zonder enige trombocytentransfusie in de voorafgaande 14 dagen.;Voor 4e-lijns CP en AP/BP CML-patiënten:

- * Absolute neutrofielentelling $>500/\text{mm}^3$ ($>0,5 \times 10^9/\text{l}$).

- * Trombocyten $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$) zonder enige trombocytentransfusie in de voorafgaande 14 dagen.

*

6. Lever- en nierfunctie voldoende:

- * AST/ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ of ALT/AST $\leq 5 \times \text{ULN}$ als dit toe te schrijven is aan aantasting van de lever door de leukemie.

- * Totaal direct bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.

- * Creatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.;7. In staat dagelijks orale tabletten in te nemen.;8. Leeftijd ≥ 18

jaar.;9. Blijk van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier waarop aangegeven is dat de patiënt (of een wettelijke vertegenwoordiger) op de hoogte is gesteld van alle ter zake doende aspecten van het onderzoek.;10. Patiënten zijn bereid en in staat zich te houden aan de geplande controles, het behandelplan, de laboratoriumonderzoeken en andere procedures in het kader van het onderzoek.;11. Mannelijke en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met toepassing van een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode gedurende het gehele onderzoek en tot minstens 28 dagen na de laatste toegewezen behandelingsdosis. Een patiënt is in de vruchtbare leeftijd als deze, naar het oordeel van de onderzoeker biologisch in staat is kinderen te krijgen en seksueel actief is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelname aan andere onderzoeken met een of meer experimentele middelen (fase 1-4) minder dan 14 dagen of 3 halfwaardetijden (al naar gelang wat langer is) voorafgaand aan de eerste dosis bosutinib.;2. Eerdere blootstelling aan bosutinib.;3. Eerdere blootstelling aan ponatinib.;4. Bekende T315I- of V299L-mutatie in BCR-ABL1.;5. Klinisch actieve leptomeningeale leukemie. Bij patiënten moet het centrale zenuwstelsel (CZS) al minimaal 2 maanden geen betrokkenheid meer vertonen. ;6. Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één of meer van de volgende hulpstoffen: microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose-natrium (E468), poloxameer 188, povidon (E1201), magnesiumstearaat (E470b), polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol 3350, talkpoeder (E553b), ijzeroxide rood (E172).;7. Zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven.;8. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet akkoord gaan met toepassing van een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode voor de duur van het onderzoek en tot

minstens 28 dagen na de laatste toegewezen behandelingsdosis zoals in dit protocol uiteengezet, of die hiertoe niet in staat zijn.;9. Een andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening, waaronder recente (in het afgelopen jaar) of actieve zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag) of een afwijkende laboratoriumwaarde die het risico van deelname aan het onderzoek of van toediening van het experimentele middel kan doen toenemen, of die het interpreteren van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden en, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maakt voor inschrijving in dit onderzoek. ;10. Patiënten die leden van het onderzoeksteam zijn en die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van de trial en hun familieleden, personeel van het centrum dat op enige wijze gesuperviseerd wordt door de onderzoeker of patiënten in dienst van Pfizer die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van de trial.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bosulif
Generieke naam:	Bosutinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-003250-25-NL
CCMO	NL48222.056.14